



**Издатель**

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»  
Российская Федерация, г.Петрозаводск, пр.Ленина,33

Научный электронный журнал

**ПРИНЦИПЫ ЭКОЛОГИИ**

<http://ecopri.ru>

**№ 4 (34). Декабрь, 2019**

**Главный редактор**

А. В. Коросов

**Редакционный совет**

В. Н. Большаков  
А. В. Воронин  
Э. В. Ивантер  
Н. Н. Немова  
Г. С. Розенберг  
А. Ф. Титов

**Редакционная коллегия**

Г. С. Антипина  
В. В. Вапиров  
А. Е. Веселов  
Т. О. Волкова  
Е. П. Иешко  
В. А. Илюха  
Н. М. Калинкина  
А. М. Макаров  
А. Ю. Мейгал  
В. К. Шитиков  
В. Н. Якимов  
A. Gugotek B.  
J. B. Jakovlev  
R. Krasnov  
J. P. Kurhinen

**Службы поддержки**

А. А. Зорина  
А. Г. Марахтанов  
Е. В. Голубев  
С. Л. Смирнова  
Н. Д. Чернышева  
М. Л. Киреева

**ISSN 2304-6465**

**Адрес редакции**

185910, Республика Карелия, г.Петрозаводск, пр. Ленина, 33. Каб. 453

E-mail: [ecopri@psu.karelia.ru](mailto:ecopri@psu.karelia.ru)

<http://ecopri.ru>





УДК 612.115 + 547.233 + 579.61 + 547.235.2

## ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

**АНДРЕЕВ**  
Владимир Петрович

*Петрозаводский государственный университет, 185910, Россия, Республика Карелия, г.Петрозаводск, пр. Ленина, 33, andreev@psu.karelia.ru; a-alex@rktmail.ru*

**БЕЛЯЕВА**  
Ксения Васильевна

*Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, 664033, Россия, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, belyaeva@irioch.irk.ru*

**СОБОЛЕВ**  
Павел Сергеевич

*Петрозаводский государственный университет, 185910, Россия, Республика Карелия, г.Петрозаводск, пр. Ленина, 33, 16862.10.ns@gmail.com*

**ШОШИН**  
Александр Андреевич

*Петрозаводский государственный университет, 185910, Россия, Республика Карелия, г.Петрозаводск, пр. Ленина, 33, alx.shoshin@ya.ru*

**МОЧАЛИНА**  
Дарья Александровна

*Петрозаводский государственный университет, 185910, Россия, Республика Карелия, г.Петрозаводск, пр. Ленина, 33, tochalina.darya@yandex.ru*

**МАЛЫШЕВА**  
Светлана Филипповна

*Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, 664033, Россия, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, mal@irioch.irk.ru*

**ВОЛКОВА**  
Татьяна Олеговна

*Петрозаводский государственный университет, 185910, Россия, Республика Карелия, г.Петрозаводск, пр. Ленина, 33, volkovato@yandex.ru*

**Ключевые слова:**  
тромбоз  
коагуляция  
кровь  
амины  
соли аминов  
четвертичные  
аммониевые соли  
гемофилия

**Аннотация:** Среди лекарственных средств, применяемых для регуляции процесса свертывания крови, довольно большая часть содержит аминокислоты или четвертичные атомы азота. С точки зрения влияния на коагуляционные свойства крови их количество и пространственная организация имеют первостепенное значение для реализации физиологических функций организма. Поэтому изучение механизмов активации процесса тромбообразования у различных видов является необходимым условием создания новых лекарственных препаратов подобного действия. Кроме того, в повседневной жизни мы сталкиваемся не только с лекарственными средствами, но и другими веществами

ми, также имеющими в своем составе аминогруппы или четвертичные атомы азота, в частности с различными пищевыми добавками, компонентами бытовой химии, поллютантами и др., что, несомненно, вносит в рассматриваемую проблему экологический аспект. В настоящей статье исследована *in vitro* способность различных азотсодержащих соединений (предельных, ацетиленовых, ароматических и гетероароматических аминов, их гидрогалогенидов и четвертичных аммониевых солей) ускорять коагуляцию (свертывание) крови мышей. Она зависит не только от кислотно-основных свойств соединений, поскольку ею обладают также гидрогалогениды аминов и четвертичные аммониевые соли, не участвующие в кислотно-основных взаимодействиях. Максимальный эффект проявляют вещества, содержащие в своем составе октильные заместители нормального строения. Возможно, при усилении процесса свертывания крови координационная способность лигандов с *n*-октильными группами по отношению к Fe(II)-протопорфиру IX, входящему в состав гемоглобина, также играет важную роль. Ввиду того, что многие медицинские препараты (особенно вводимые внутривенно) являются аминами, их солями или четвертичными аммониевыми солями, мы обращаем внимание, что значительная их часть при длительном использовании может увеличивать риск тромбообразования, даже если в настоящий момент подобные эффекты для них не описаны. Высказывается предположение о возможности использования подобных соединений в качестве потенциальных составляющих лекарственных средств для лечения заболеваний (например, некоторых видов гемофилий), связанных с пониженной способностью крови к свертыванию.

© Петрозаводский государственный университет

Рецензент: А. В. Рыжаков

Получена: 18 апреля 2019 года

Подписана к печати: 19 декабря 2019 года

## Введение

Тромбообразование – процесс формирования сгустков крови в местах повреждения сосудистой стенки с целью остановки кровотечений и обеспечения сохранности сосудистой системы, препятствующий избыточной потере крови (Colman et al., 2006; Васильев и др., 2013). Активация свертывания крови может быть инициирована нарушением целостности ткани (внесосудистый или внешний путь) или процессами, которые начинаются на внутренней поверхности сосуда (внутрисосудистый или внутренний путь). В обоих случаях при участии ионов кальция и фосфолипидов запускается каскад протеолитических реакций: из неактивных предшественников ферментов (зимогенов) путем отщепления пептидов образуются активные сериновые протеиназы, которые воздействуют на другие белки. Различаются внешний и внутренний механизмы только начальными стадиями до активации протромбина (фактора II), который, в свою очередь, приводит к образованию тромбина (IIa), активации фибриногена и формированию тромба. Однако в том случае, когда тромботический процесс становится гиперактивирован или является

самостоятельной причиной повреждения различных сосудов, он демонстрирует собой патологию, представляющую опасность не только для тромбированного сосуда, но и организма в целом (Colman et al., 2006; Buller et al., 2005). Заболевания, так или иначе связанные с тромбозами сосудов различных локализаций, составляют до 65 % от всех форм сердечно-сосудистых патологий. Так, в США наблюдается 600 тыс. случаев тромбоэмболии легочной артерии в год, причем в 10 % из них регистрируется летальный исход (Buller et al., 2005; Wells, 2007).

В ветеринарной практике одной из причин серьезного нарушения кровообращения и часто смерти животного является тромбоэмболия (синдром острого нарушения кровообращения в результате закупорки артерии тромбом). От тромба отслаиваются частицы и распространяются по всему организму животного, забивая мелкие сосуды и нарушая циркуляцию крови. При этом начинается воспалительная реакция, которая растворяет сгустки и может угрожать жизни животного, если поражено слишком много сосудов или большой сосуд (легочная артерия, аорта). Аналогичный процесс нередко наблюдается у человека.

Тромбоэмболия является наиболее частым и опасным осложнением застойной сердечной недостаточности у кошек. Ей предшествует избыточное образование тромбов в венах, где основными механизмами свертывания являются плазменные факторы формирования фибринового сгустка. В случае тромбоэмболии артерии в месте локализации тромба добавляются и тромбоцитарные факторы, приводящие к фиксации сгустка и дополнительного тромбоза артерии ниже места закупорки. Основой лечения кошек является скорейшее восстановление гемодинамики, для чего необходимо ослабить болевой синдром и провести инфузионную терапию коллоидными растворами для улучшения реологических свойств крови. Только на фоне этого лечения используют прямые антикоагулянты и, возможно, тромболитические препараты. Для профилактики ТЭ при хронической сердечной недостаточности при появлении признаков застоя, а также для профилактики рецидивов ТЭ используют непрямые антикоагулянты – ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, варфарин. Назначение антикоагулянтов оправдано теоретическими данными, но эффективность их у кошек пока не имеет однозначных доказательств (Герке, 2014).

Для изучения стадий процесса тромбообразования, роли факторов свертывания, а также для оценки эффективности препаратов и агентов, используемых для профилактики и лечения тромбоза вен применяются модели венозного тромбоза. В отличие от человека, у лабораторных животных отсутствует тромбофилический синдром (состояние, которое в сочетании с факторами риска увеличивает вероятность возникновения тромбов в несколько раз), что является главной проблемой воспроизведения венозного тромбоза в эксперименте. В современных исследованиях, посвященных доклинической оценке эффективности антикоагулянтов, в качестве моделей венозного тромбоза используется экспериментальная технология локальной гиперкоагуляции (Wessler et al., 1959). Тромбоз воспроизводится комбинацией гиперкоагуляции с последующим венозным стазом, путем введения животным гетерогенной сыворотки или раствора тканевого тромбопластина. Венозный стаз достигается путем перевязки или пережатия обычно крупной вены (Сонин и др., 2014).

Одним из основных антитромботических средств в лечении обострений ишемической болезни сердца до настоящего времени

остается ацетилсалициловая кислота. Она подавляет агрегацию тромбоцитов, является вазодилататором (сосудорасширяющее средство) и предупреждает образование тромбов. Вместе с тем, согласно работе (Айнетдинова и др., 2007), от 5 до 45 % пациентов оказываются генетически резистентными к ее действию. Среди лекарственных препаратов, также обладающих антитромботическими свойствами, в настоящее время применяются клопидогрель, тиклопидин, дипиридамол, тирофибан, апиксабан, ривароксабан и другие, включающие в качестве компонентов соединения с азотсодержащими гетероциклами.

Вместе с тем в некоторых случаях, в частности при хирургических вмешательствах, может наблюдаться обильное кровотечение. Подобными примерами также могут служить такие заболевания, как гемофилия типа А, вызванная недостатком фактора свертывания крови VIII (FVIII), или гемофилия типа В, возникающая при недостатке фактора IX (FIX), идиопатическая тромбоцитопения (ITP), вызванная пониженным содержанием тромбоцитов. Гемофилия встречается приблизительно у одного из 10 000 новорожденных. Согласно оценке, основанной на ежегодном глобальном опросе, проводимом Всемирной федерацией гемофилии, число людей с гемофилией в мире составляет приблизительно 400 тыс. человек. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В, и составляет 80–85 % от общего числа людей с этим заболеванием. Обычно гемофилия поражает лиц мужского пола со стороны матери. Однако как гены FVIII, так и гены FIX подвержены мутации *de novo*, и в одной трети всех случаев болезнь является результатом спонтанной мутации в отсутствие генетической предрасположенности к заболеванию (Руководство..., 2012).

Поскольку полностью излечить гемофилию невозможно из-за дефекта на уровне генов, то терапия данного заболевания направлена в первую очередь на компенсацию дефицита факторов свертывания. Такая терапия называется заместительной, т. к. в организм человека вводятся препараты, содержащие вещества, которых в организме вырабатывается недостаточно. Заместительная терапия позволяет поддерживать нормальную свертываемость крови и купировать очаг геморрагии.

Дополнительно к заместительной терапии применяют симптоматические средства, которые необходимы для купирования тех или

иных возникающих расстройств функционирования различных органов и систем. Например, для остановки возникшего кровотечения больным гемофилией назначаются препараты аминокaproновой (ацикапрон, афибрин, амикар, карпацид, кармапол, эп-

сикапрон), транексамовой (циклокапрон, транексам, троксаминат, экзацил), а также аминометилбензойной кислот (амбен или десмопрессин (синтетический аналог вазопрессина)) (рис. 1) (Руководство..., 2012).

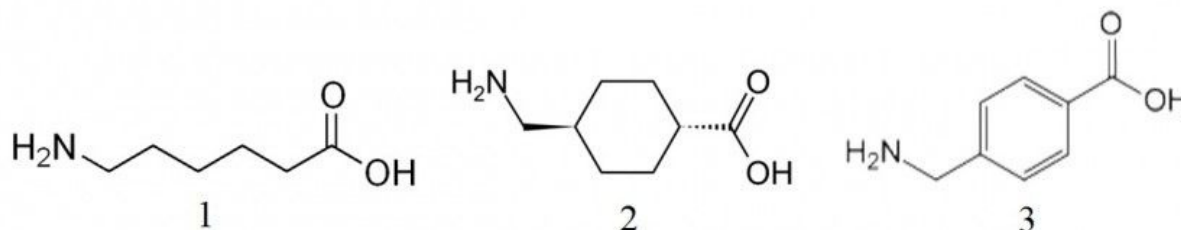


Рис. 1. Формулы 6-аминокапроновой (1), транексамовой (2) и 4-аминометилбензойной (3) кислот  
Fig. 1. Formulas of 6-aminocaproic (1), tranexamic (2) and 4-aminomethylbenzoic (3) acids

Ввиду того что среди лекарственных средств, применяемых для регуляции процесса свертывания крови, довольно большая часть содержит аминогруппы или четвертичные атомы азота, мы решили выяснить, насколько важно их присутствие с точки зрения влияния на коагуляционные свойства крови.

## Материалы

Соединения (№ 14, 15, 18–27, 33, 34, 36–38; табл. 3; Acros organics, содержание 99 %) использовали без дополнительной очистки. Гидрогалогениды получали взаимодействием соответствующих аминов с соляной или бромистоводородной кислотами. Ацетиленовые амины и четвертичные аммониевые соли (ЧАС) синтезировали, как описано в работе (Андреев, 2007). N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Диметил-N<sup>2</sup>-фенилформамидин получали согласно (Oszczarowicz, Raczynska, 1983), а диамино- и диметоксифуразано[3,4-b]пиразины – согласно (Sharchenkov, Andrianov, 1997). Соединения 2-бензоил-3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-фенилпропанонитрил (Trofitimov, Andriyankova, 2011), (Z)-3-(3-метил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-3-фенил-2-пропенонитрил (Belyaeva, Andriyankova, 2014) и bis-(2-фенетил)-[2-(1H-имидазолил)-этил]фосфанселенид (Gusarova, Malysheva, 2011) были синтезированы и любезно предоставлены для исследований д. х. н. К.В. Беляевой и д. х. н. С.Ф. Малышевой (Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук).

## Методы

Изучение влияния различных азотсодержащих органических соединений на скорость свертывания крови выполнено на об-

разцах крови мышей линий C57BL/6, MOLF и их гибридов. Измерение времени образования сгустка крови проводили в пробах, содержащих кровь одной мыши и 0.1 мл диметилсульфоксида (контроль) или 0.1 мл 0.1 % раствора исследуемого соединения в диметилсульфоксиде (опытные пробы) согласно методике (Клиническая..., 2013) в нашей модификации.

Полученные результаты обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, оценивая достоверность отличий по критерию U Вилкоксона – Манна – Уитни (Гублер, Генкин, 1969). Различия считали достоверными при  $p \leq 0.05$ .

## Результаты

Исследования с использованием 38 как эндогенных (цитидин, уридин), так и экзогенных веществ показали, что наличие атома азота в молекулах, за редким исключением (гидробромид дибензиламина и дипропаргиланилин), приводит к существенному ускорению коагуляции крови мышей. Этот эффект является универсальным и проявляется в случае различных азотсодержащих соединений (предельных, ацетиленовых, ароматических и гетероароматических аминов, их гидрогалогенидов и четвертичных аммониевых солей), сильно различающихся по основности.

В данной статье описаны полученные нами *in vitro* результаты экспериментов по коагуляции крови мышей (C57BL/6, MOLF и их гибридов) в присутствии различных эндогенных (уридин и цитидин) и экзогенных азотсодержащих соединений (предельных, ацетиленовых, ароматических и гетероароматических аминов, их гидрогалогенидов и четвертичных аммониевых солей) (табл. 1).

Таблица 1. Способность аминов и ЧАС изменять время свертывания крови мышей (C57BL/6, MOLF и их гибридов)  
Table 1. The ability of amines and QAS to change the blood clotting time of mice (C57BL/6, MOLF and their hybrids)

№	Название исследуемого вещества и его формула	Время свертывания крови, сек.		Эффект, %	Число опытов	p
		контроль	опыт			
<b>гидрогалогениды аминов</b>						
1	Гидробромид дибензиламина (PhCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH·HBr	35	33	94	14	> 0.05
2	Гидробромид трет-бутиламина трет-BuNH <sub>2</sub> ·HBr	49	36	74	12	< 0.05
3	Гидробромид н-октиламина C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NH <sub>2</sub> ·HBr	53	27	52	13	< 0.001
4	Гидробромид ди-н-октиламина (C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>2</sub> NH·HBr	53	32	61	14	< 0.05
5	Гидрохлорид триоктиламина (C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>3</sub> N·HCl	53	27	51	9	< 0.05
6	Гидрохлорид н-октил пропаргиламина C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NH(CH <sub>2</sub> C≡CH)·HCl	53	21	39	11	< 0.001
<b>ЧАС</b>						
7	Бромид диметилпропаргил октадециламмония [(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> )(CH <sub>2</sub> C≡CH)]Br	37	27	73	16	< 0.001
8	Бромид три-н-бутилпропаргил аммония [(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> C≡CH]Br	40	34	85	18	< 0.01
9	Бромид три-н- октилпропаргиламмония [(C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> C≡CH]Br	47	19	40	15	< 0.001
10	Бромид три-н-октилбутиниламмония [(C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub> ]Br	37	21	57	9	< 0.001
11	Бромид три-н-октилоктиниламмония [(C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ) <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> C≡CC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ]Br	43	29	46	9	< 0.001

Таблица 1. Продолжение

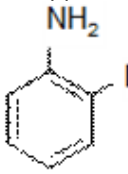
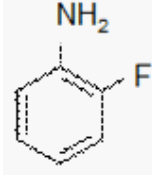
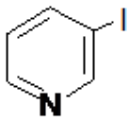
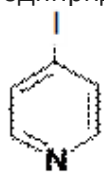
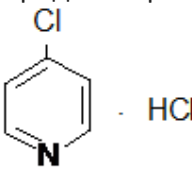
№	Название исследуемого вещества и его формула	Время свертывания крови, сек.		Эффект, %	Число опытов	p
		контроль	опыт			
12	Бромид тетра-н-октиламмония $[(C_8H_{17})_4N]Br$	36	31	87	19	< 0.001
13	Бромид тетрабутиламмония $[(C_4H_9)_4N]Br$	30	22	83	9	< 0.001
<b>производные анилина и пиридина</b>						
14	2-иоданилин 	34	23	68	11	< 0.001
15	2-фторанилин 	34	24	71	10	< 0.001
16	4-фтор-N-пропаргиланилин $4-F-C_6H_4NHCH_2C\equiv CH$	38	29	77	14	< 0.001
17	N,N-дипропаргиланилин $C_6H_5N(CH_2C\equiv CH)_2$	36	34	94	10	< 0.05
18	3-иодпиридин 	34	23	68	10	< 0.001
19	4-иодпиридин 	34	23	68	10	< 0.001
20	Гидрохлорид 4-хлорпиридина 	34	23	68	9	< 0.001

Таблица 1. Продолжение

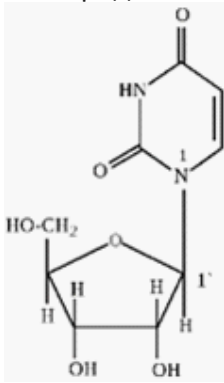
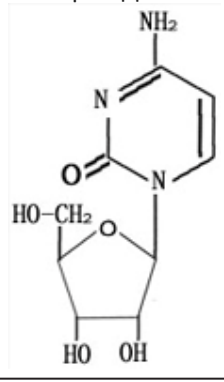


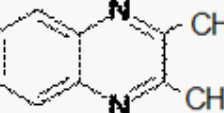
№	Название исследуемого вещества и его формула	Время свертывания крови, сек.		Эффект, %	Число опытов	p
		контроль	опыт			
<b>производные пиридина</b>						
	Уридин					
21		34	25	74	9	< 0.001
	Цитидин					
22		34	22	65	9	< 0.001
<b>производные хинолина и хиноксалина</b>						
	3-бромхинолин					
23		43	29	68	8	< 0.001
	3-аминохинолин					
24		43	27	62	9	< 0.001
	2,3-диметилхиноксалин					
25		34	25	73	10	< 0.001



Таблица 1. Продолжение

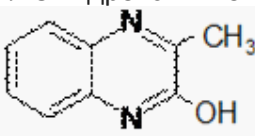
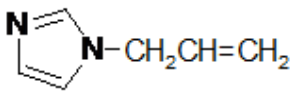
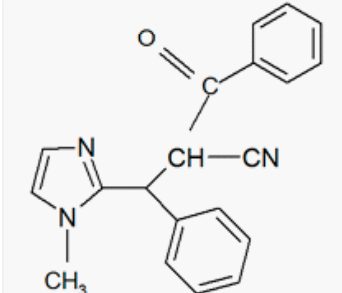
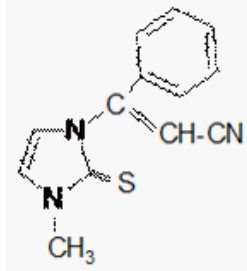
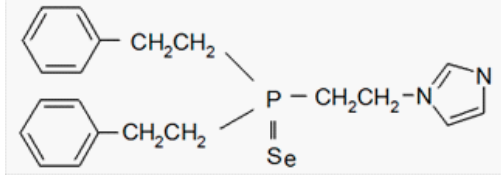
№	Название исследуемого вещества и его формула	Время свертывания крови, сек.		Эффект, %	Число опытов	p
		контроль	опыт			
<b>2-метил-3-гидроксихиноксалин</b>						
26		34	21	63	10	< 0.001
<b>производные имидазола и фуразано[3,4-b]пиразина</b>						
<b>1-аллилимидазол</b>						
27		32	20	64	10	< 0.001
<b>2-бензоил-3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-фенилпропанонитрил</b>						
28		40	29	72	9	< 0.01
<b>(Z)-3-(3-метил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-3-фенил-2-пропенонитрил</b>						
29		39	27	70	11	< 0.01
<b>Bis-(2-фенетил)-[2-(1H-имидазолил)-этил]фосфанселенид</b>						
30		37	27	73	14	< 0.001

Таблица 1. Продолжение

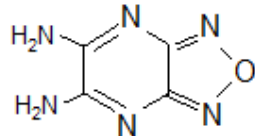
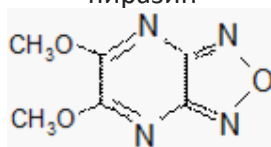
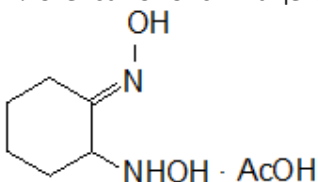
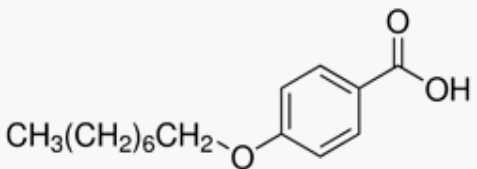
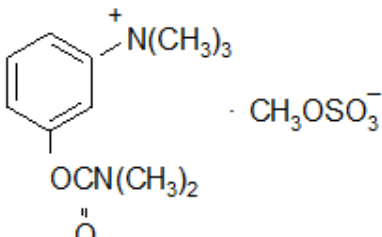

№	Название исследуемого вещества и его формула	Время свертывания крови, сек.		Эффект, %	Число опытов	p
		контроль	опыт			
31	5,6-диаминофуразано [3,4-b]пиразин 	32	20	62	9	< 0.001
32	5,6-Диметоксифуразано [3,4-b] пиразин 	32	23	73	9	< 0.001
<b>другие соединения</b>						
33	2-(N-гидроксиламино) циклогексаноноксим ацетат 	30	22	73	7	< 0.001
34	3-N,N-диметиламино пропионитрил (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	30	24	80	8	< 0.001
35	N <sup>1</sup> ,N <sup>1</sup> -диметил- N <sup>2</sup> -фенилформамидин (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH=N-Ph	36	25	65	9	< 0.001
36	4-октилоксибензойная кислота 	34	25	74	9	< 0.001
<b>лекарственные азотсодержащие препараты</b>						
37	Неостигмин метилсульфат 	30	21	71	9	< 0.001

Таблица 1. Продолжение

№	Название исследуемого вещества и его формула	Время свертывания крови, сек.		Эффект, %	Число опытов	p
		контроль	опыт			
38	Гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид) 	38	31	82	22	< 0.05

### Обсуждение

В справочном издании М. Д. Машковско-го «Лекарственные средства» (Машковский, 2016) около 400 страниц из 1000 посвящены описанию препаратов с чрезвычайно разно-

образным фармакологическим действием, имеющих в своем составе указанные функциональные группы или азотсодержащие гетероциклы. Примеры некоторых из них представлены в табл. 2.

Таблица 2. Лекарственные средства, являющиеся аминами различных классов и описанные в работе (Машковский, 2016)

Table 2. Medicines that are amines of various classes and described in the work (Mashkovsky, 2016)

Лекарственные средства	Страницы
<b>действующие преимущественно на центральную нервную систему</b>	
снотворные, противосудорожные, психотропные, для неингаляционного наркоза, для лечения паркинсонизма, анальгетические, ненаркотические противокашлевые, рвотные и противорвотные средства	23-197
<b>действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы</b>	
ацетилхолин и холиномиметические вещества, ингибиторы и реактиваторы холинэстеразы, антихолинергические, ганглиостимулирующие и блокирующие, курареподобные, адреналин и адреномиметические вещества, антиадренергические соединения, дофамин и дофаминергические вещества, серотонин и действующие преимущественно на серотонинергические рецепторы, гистамин и противогистаминные средства	199-308
<b>действующие преимущественно в области чувствительных нервных окончаний</b>	
местноанестезирующие, муколитические средства	309-364
<b>действующие на сердечно-сосудистую систему</b>	
кардиотонические, антиаритмические, средства, улучшающие кровоснабжение органов и тканей	377-489
<b>усиливающие выделительную функцию почек</b>	
диуретические, тормозящие образование мочевых конкрементов и облегчающие их выведение с мочой	496-512
<b>гепатотропные</b>	
желчегонные, гепатопротекторные средства	519, 523

Таблица 2. Продолжение

Лекарственные средства	Страницы
<b>влияющие на мускулатуру матки</b>	
утеротонические средства	527, 531
<b>регулирующие метаболические процессы</b>	
регулирующие функцию щитовидной железы, витамины и родственные препараты, аминокислоты, различные препараты, стимулирующие метаболические процессы и процессы иммунитета	542-729
<b>иммуномодулирующие</b>	
иммуносупрессоры, средства для профилактики и лечения лучевой болезни	740-754
<b>используемые для лечения инфекционных заболеваний</b>	
антисептические и инсектицидные средства	764-956
<b>противоопухолевые</b>	
алкилирующие соединения, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, гормональные препараты, ингибиторы протеинкиназ и др.	969-1021

Для того чтобы упростить анализ литературных данных, мы постарались ограничиться соединениями, которые используются внутривенно/внутримышечно, т. е. непосредственно взаимодействуют с тканями и кровеносной системой, не подвергаясь предварительным превращениям, как, на-

пример, при введении перорально (per os).

Данные по некоторым активностям лекарственных средств, представленные в работе (Машковский, 2016), и информация из инструкций по их применению приведены в табл. 3.

Таблица 3. Лекарственные средства, являющиеся аминами или ЧАС, используемые внутривенно/внутримышечно (кроме пармидина) и влияющие на коагуляционные свойства крови

Table 3. Medicinal products, which are amines or QAC, used intravenously/intramuscularly (except for parmidine) and affecting the coagulation properties of blood

№	Препарат	Применение // Противопоказания и побочное действие
<b>активация тромбообразования</b>		
1	ε-аминокапроновая кислота	остановка кровотечений при хирургических вмешательствах и различных патологических состояниях, при которых повышена фибринолитическая активность крови и тканей // склонность к тромбозу и эмболии, нарушения мозгового кровообращения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
2	Амбен (аминометил бензойная кислота)	остановка кровотечений при хирургических вмешательствах и различных патологических состояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови и тканей, а также при геморрагических диатезах тромбоцитопенического происхождения // склонность к тромбозу и эмболии, нарушения мозгового кровообращения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Таблица 3. Продолжение

№	Препарат	Применение // Противопоказания и побочное действие
3	Транексамовая кислота	кровотечения, обусловленные повышением фибринолиза: гемофилия, геморрагические осложнения фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, лейкозы, кровотечения во время и после операций, при родах, легочное, носовое, желудочно-кишечное кровотечения, моно- и метроррагии // субарахноидальное кровоизлияние, с осторожностью – тромбгеморрагические осложнения (в сочетании с гепарином и непрямыми антикоагулянтами), тромбоз (тромбофлебит, глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда), гематурия из верхних отделов мочевыводящих путей (возможна обструкция кровяным сгустком), почечная недостаточность (возможна кумуляция)
4	Векуроний (ЧАС)	релаксация скелетной мускулатуры (при хирургических операциях под общей анестезией) // заболевания сердечно-сосудистой системы, выраженные нарушения функции печени и почек, возможны миоглобинемия и миоглобинурия, описано уменьшение парциального тромбопластинового и протромбинового времени
5	Камфоний (ЧАС)	артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки // противопоказан при тромбозах (ганглиоблокатор), инфаркте миокарда, инсульте, артериальной гипертензии (криз)
6	Бензогексоний (ЧАС)	контролируемая гипертензия, применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // противопоказан при тромбозах (ганглиоблокатор), инфаркте миокарда, инсульте
7	Циметидин	язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, при панкреатитах и желудочно-кишечных кровотечениях // при нарушениях функций печени и почек
8	Ранитидин (гидрохлорид)	обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, профилактика кровотечений желудочно-кишечного тракта // цирроз печени с портосистемной энцефалопатией, острая порфирия, печеночная или/и почечная недостаточность
9	Фамотидин	профилактика и терапия обострений язвенной болезни, симптоматических язв двенадцатиперстной кишки и желудка в послеоперационном периоде, при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // при длительном использовании возможны тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия
10	Низатидин	обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения из верхних отделов ЖКТ // нарушения функций печени, анемия, тромбоцитопения
11	Серотонин (адипинат)	стимулятор агрегации тромбоцитов, увеличивает концентрацию тромбоцитов в крови, усиливает слипание, предотвращает потерю крови; рекомендуется людям с тромбоцитопенией, тромбоцитопатией // гломерулонефрит, заболевания почек, артериальная гипертензия, острый тромбоз, ангионевротический отек, заболевания, сопровождающиеся гиперкоагуляцией

Таблица 3. Продолжение

№	Препарат	Применение // Противопоказания и побочное действие
12	Адроксон (гидрат)	стимулятор агрегации тромбоцитов, останавливает капиллярные кровотечения, понижает проницаемость стенок капилляров, желудочно-кишечные кровотечения, при артериальных кровотечениях неэффективен // гиперчувствительность, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые нарушения
13	Этамзилат (сульфонат диэтиламина)	останавливает капиллярные кровотечения, стимулирует образование тромбоцитов, активирует образование тканевого тромбопластина в месте повреждения мелких сосудов, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшает кровоточивость // тромбоз, тромбоэмболия, острая порфирия, гемобластоз у детей, геморрагии на фоне антикоагулянтов
14	Роксатидин	язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки // возможны транзиторное повышение уровня трансаминаз в крови, нейтропения, тромбоцитопения
15	Циклозил (гидрохлорид)	м-холиноблокирующее средство, является третичным аналогом хлорозила (ЧАС), но в отличие от него проникает через гематоэнцефалический барьер // при гипертрофии предстательной железы, острой почечной и печеночной недостаточности
16	Апрофен (гидрохлорид)	периферическое и центральное м- и н-холиноблокирующее действие; применяют при спазмах при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спазме сосудов головного мозга; расширяет сосуды, в том числе коронарные // при гипертрофии предстательной железы, острой почечной и печеночной недостаточности
<b>антиагрегационное действие</b>		
17	Аминофиллин	бронхообструктивный синдром любого генеза, гипертензия в малом круге кровообращения, нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу // язва желудка или двенадцатиперстной кишки, кровоизлияние в сетчатку глаза, геморрагический инсульт, кровотечение в недавнем анамнезе
18	Ксантинола никотинат (соль никотиновой кислоты)	расширяет периферические сосуды, улучшает периферическое, коллатеральное, мозговое кровообращение и микроциркуляцию в сосудах сетчатой оболочки глаза, подавляет агрегацию тромбоцитов, активирует фибринолиз, снижает вязкость крови // острое кровотечение, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, острая почечная недостаточность, глаукома
19	Циннаризин	ослабляет сократимость гладких мышц сосудов, положительно влияет на мозговое, коронарное и периферическое кровообращение, увеличивает способность эритроцитов к деформации и снижает повышенную вязкость крови // острый период геморрагического инсульта, ушиба мозга, тяжелая печеночная недостаточность, с осторожностью при нарушениях картины крови и кровоточивости

Таблица 3. Продолжение

№	Препарат	Применение // Противопоказания и побочное действие
20	Пармидин (таблетки, мазь)	препятствует агрегации тромбоцитов, стимулирует фибринолиз, используют в комплексной терапии атеросклероза сосудов мозга, сердца, конечностей, тромбозе вен сетчатки, трофических язвах конечностей // при нарушениях функций печени и почечной недостаточности
21	Фосфаден, АМФ	участвует в нормализации биосинтеза порфиринов, оказывает сосудорасширяющее и антиагрегационное действие, применяют при острой перемежающейся порфирии, тромбозе вен, иногда при ишемической болезни сердца // повышенная чувствительность к аденозинфосфату
22	Эмоксипин (гидрохлорид)	ангиопротекторная, антиагрегационная активность, в офтальмологической практике для лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, осложненной миопии, при нарушениях мозгового кровообращения, в неврологии и нейрохирургии назначают при ишемических и геморрагических нарушениях мозгового кровообращения, в том числе и травматического, после операций по поводу эпи- и субдуральных гематом // гиперчувствительность к препарату
23	Пилокарпин (гидрохлорид)	в офтальмологии применяют для улучшения трофики глаза при тромбозе центральной вены сетчатки, острой непроходимости артерии сетчатки, кровоизлияниях в стекловидное тело // гиперчувствительность к пилокарпину
24	Мельдоний, милдронат 3-(2,2,2-Триметилгидразиний) пропионат (моногидрат) (ЧАС)	пониженная работоспособность, послеоперационный период для ускорения реабилитации; в составе комплексной терапии – ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, в офтальмологии – гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей // гиперчувствительность, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), осторожность при заболеваниях печени и/или почек; совместим с классическими антикоагулянтами и антиагрегантами
25	Бретилия тозилат (ЧАС)	желудочковые аритмии: желудочковая тахикардия, экстрасистолия // острые нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипотензия, выраженная почечная недостаточность, феохромоцитома

Как видно из табл. 3, лекарственные средства, так или иначе влияющие на коагуляцию крови, можно подразделить на две основные группы: активирующие тромбообразование и обладающие антиагрегационным действием. Вместе с тем необходимо отметить, что у большинства из этих лекарственных средств обозначенные свойства не являются первичными, т. е. они могут проявляться при длительном применении, возникать как побочный эффект либо не проявляться вообще. Все зависит от механизма действия реагента, достаточного количества клеточных мишеней (специфических рецеп-

торов) и генетических особенностей организма. Также следует обратить внимание на то, что эффекты соединений *in vitro* и *in vivo*, особенно при использовании различных модельных систем, нередко бывают прямо противоположными.

Как видно из данных табл. 1, все исследуемые азотсодержащие соединения, за исключением № 1, 17, существенно ускоряют свертывание крови (на 15–60 % по сравнению с контролем). Гидробромиды дибензиламина и дипропаргиланилина, в отличие от других реагентов, содержат по 2 сильные электроноакцепторные (обладающие от-

рицательным индуктивным эффектом) пропаргильные или бензильные группы и имеют низкую основность (рКа дибензиламина 0.79).

Отметим, что максимальную способность к свертыванию крови показывают амины и ЧАС, содержащие *n*-октильные группы: № 3–6, 9–11 (40–60 %). Только у бромида тетраоктиламмония № 12 (68 %) и 4-октилоксибензойной кислоты № 36 (74 %) эффект немного слабее. Особое поведение этих алкильных групп (аномально высокие значения констант устойчивости комплексов) было нами впервые обнаружено при исследовании координации аминов с Zn-тетрафенилпорфирином (Андреев и др., 2014; Андреев, Соболев, 2015). Возможно, при усилении процесса свертывания крови координационная способность лигандов с *n*-октильными группами по отношению к Fe(II)-протопорфиру IX, входящему в состав гемоглобина, также играет не последнюю роль. Отметим, что в случае ЧАС, содержащих алкильные группы другой длины (№ 7, 8, 13), сворачивание крови идет медленнее (70–85 %).

Кроме указанных гидрогалогенидов аминов и ЧАС, быструю коагуляцию крови (62–64 %) провоцируют некоторые гетероциклические производные хинолина (№ 24), хиноксалина (№ 26), имидазола (№ 27) и фуразанопиразина (№ 31).

Принимая во внимание высокую вероятность азотсодержащих соединений ускорять свертывание крови (см. табл. 1), мы провели эксперименты с двумя лекарственными средствами, для которых подобный эффект в литературе однозначно не описан. В качестве таких соединений были выбраны прозерин (см. табл. 1, № 37; неостигмин метилсульфат, применяется в виде таблеток и подкожно) и противотуберкулезный препарат изониазид (см. табл. 1, № 38; гидразид изоникотиновой кислоты, применяется внутримышечно и внутривенно). Оказалось, что оба эти вещества существенно увеличивают свертывание крови (на 30 и 20 % соответственно).

Ввиду того, что многие медицинские препараты (особенно вводимые внутривенно) являются аминами, их солями или ЧАС, мы обращаем внимание, что значительная их часть при длительном использовании может увеличивать риск тромбообразования (подобно препаратам № 1–16, см. табл. 3), даже если в настоящий момент подобные эффекты для них не описаны.

Отметим, что этамзилат (№ 13, см. табл. 3), останавливающий капиллярные кровотечения, является солью простейшего вторичного амина – диэтиламина, а очень популярный в настоящее время мельдоний (милдронат), четвертичное аммониевое производное гидразина, применяют при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, гемофтальме и кровоизлияниях в сетчатку различной этиологии.

Конечно, в нашем организме присутствует огромное количество эндогенных соединений, являющихся аминами и их производными, – аминокислоты, нейромедиаторы, пептиды и белки, нуклеиновые кислоты и т. д. Однако в процессе эволюции природа не просто «выбрала» наиболее безопасные из них, но и максимально сбалансировала их состав в организме с учетом разнообразного и часто противоположного воздействия на процессы тромбообразования. Кроме того, максимальные концентрации таких соединений находятся внутри клеток организма, т. е. изолированы мембранными структурами, что имеет первостепенное значение для поддержания гомеостаза.

В данной статье мы обсуждаем способность экзогенных азотсодержащих соединений различных классов ускорять свертывание крови (см. табл. 1) и подчеркиваем тот факт, что при создании лекарственных средств на их основе следует особое внимание обращать на это свойство. Однако, как показано в табл. 3, некоторые азотсодержащие препараты проявляют антитромботические свойства. Не исключено, что *in vivo* некоторые из исследованных нами соединений (подобно лекарственным средствам № 17–25, см. табл. 3) также будут проявлять подобный эффект, что, конечно, значительно расширит их применение в практической медицине. В настоящее время требуется разработка принципиально новых медицинских препаратов для изготовления стентов с лекарственным покрытием, которые бы обладали большей (в первую очередь противовоспалительной, цитостатической и антитромботической) эффективностью и широтой спектра воздействия. Поэтому поиск новых антитромботических соединений является актуальным и перспективным направлением научных исследований.

Следует также обратить внимание на то, что химические соединения с азотсодержащими группами используются в пищевой промышленности в качестве антиоксидантов, подсластителей, пищевых красителей,



консервантов и других групп соединений, которые добавляют в продукты питания. Это еще одно направление, в рамках которого следует рассматривать биологическую активность аминов и ЧАС, поскольку в этом случае они попадают в наш организм ежедневно.

### Заключение

Таким образом, нами обнаружены пер-

спективные органические азотсодержащие соединения экзогенного и эндогенного происхождения, способные ускорять процесс тромбообразования. В последующем нами планируется продолжить исследования в поиске азотсодержащих органических соединений, способных оказывать влияние на процесс тромбообразования.

### Библиография

- Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антиромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца // РФК. 2007. № 3. С. 52–59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezistentnost-k-antitrombotsitarnym-preparatam-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa> (дата обращения: 27.03.2019).
- Андреев В. П. Молекулярные комплексы гетероароматических N-оксидов и ацетиленовых аминов с v-акцепторами как модель исследования нуклеофильности и основности соединений с пространственно доступными реакционными центрами: Дис. ... д-ра хим. наук. Петрозаводск, 2007. 427 с.
- Андреев В. П., Соболев П. С., Зайцев Д. О., Ремизова Л. А., Тафеенко В. А. Координация вторичных и третичных аминов с Zn-тетрафенилпорфирином // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 10. С. 1702–1711.
- Андреев В. П., Соболев П. С. Молекулярные комплексы металлопорфиринов как модельная система исследования донорно-акцепторных взаимодействий n,v-типа. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2015. 355 с.
- Васильев С. А., Виноградов В. Л., Смирнов А. Н., Погорельская Е. П., Маркова М. Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика // РМЖ. 2013. № 17. С. 896–899.
- Герке В. С. Артериальная тромбоэмболия кошек, применение антикоагулянтов // VetPharma. 2014. № 3 (19). С. 34–41.
- Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина, 1969. 29 с.
- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство : В 2 т. Т. 1 / Под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 928 с.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2016. 1216 с.
- Руководство по лечению гемофилии. 2-е изд. Blackwell Publishing Ltd., 2012. 74 с. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf> (дата обращения: 12.09.2019).
- Сонин Д. Л. и др. Экспериментальные модели венозного тромбоза на мелких лабораторных животных // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13. № 2. С. 11–20.
- Belyaeva K. V., Andriyankova L. V., Nikitina L. P. et al. Three-component reaction of imidazoles, cyanophenylacetylene, and chalcogens: stereoselective synthesis of 3-alkenyl-2-imidazoethiones and -selones // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. № 5. P. 1091–1098.
- Buller H. R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3. P. 1554–1560.
- Colman R. W., Marder V. J., Clowes A. W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, 2006. 1827 p.
- Gusarova N. K., Malysheva S. F., Belogorlova N. A. et al. A facile atom-economic synthesis of imidazoles with chalcogenophosphoryl substituents via free-radical addition of secondary phosphine chalcogenides to 1-vinylimidazoles // Synthesis. 2011. № 11. P. 1777–1782.
- Oszczapowicz J., Raczynska E. Amidines. Part XI. Basicity of N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimethylformamidines // Polish J. Chemistry. 1983. Vol. 57. P. 419–428.
- Sharchenkov I. D., Andrianov V. G. Chemistry of furazanopyrazines 3. Method for the synthesis of 5,6-disubstituted furazanopyrazines // Chemistry of heterocyclic compounds. 1997. Vol. 3. № 10. P. 1219–1233.
- Trofimov B. A., Andriyankova L. V., Belyaeva K. V. et al. C(2)-Functionalization of 1-substituted imidazoles with cyanoacetylenes and aromatic or heteroaromatic aldehydes // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. No 6. P. 1288–1293.
- Wells P. S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism // J. Thromb. Haemost.

2007. Vol. 5 (S 1). P. 41–50.

Wessler S., Reimer S. M., Sheps M. C. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum // J. Appl. Physiol. 1959. № 14. P. 943–946.

# THROMBOTIC PROPERTIES OF SOME NITROGEN-CONTAINING SUBSTANCES

**ANDREEV**  
Vladimir Petrovich

*Petrozavodsk State University,*  
*andreev@psu.karelia.ru; a-alex@rkmail.ru*

**BELYAEVA**  
Kseniya Vasilevna

*Irkutsk Institute of chemistry of Siberian branch of RAS,*  
*belyaeva@irioch.irk.ru*

**SOBOLEV**  
Pavel Sergeevich

*Petrozavodsk State University, 16862.10.ns@gmail.com*

**SHOSHIN**  
Aleksandr Andreevich

*Petrozavodsk State University, alx.shoshin@ya.ru*

**MOCHALINA**  
Darya Aleksandrovna

*Petrozavodsk State University, mochalina.darya@yandex.ru*

**MALYSHEVA**  
Svetlana Filippovna

*Irkutsk Institute of chemistry of Siberian branch of RAS,*  
*mal@irioch.irk.ru*

**VOLKOVA**  
Tatyana Olegovna

*Petrozavodsk State University, volkovato@yandex.ru*

**Key words:**  
thrombosis  
coagulation  
blood  
amines  
amine salts  
quaternary ammonium salts  
hemophilia

**Summary:** Among the drugs used to regulate the process of blood clotting, a fairly large portion contains amino groups or quaternary nitrogen atoms. From the point of view of influence on coagulation properties of blood their quantity and the spatial organization are of paramount importance for the realization of physiological functions of an organism. Therefore, the study of the mechanisms of thrombosis activation in different species is a necessary condition for the creation of new drugs of this action. In addition, in everyday life we face not only drugs, but also other substances that also have in their composition amino groups or quaternary nitrogen atoms, in particular, various food additives, household chemicals, pollutants and others substances, which undoubtedly contribute an environmental aspect to the problem under consideration. In the article we present the results of the investigation of the ability of various nitrogen-containing compounds (saturated, acetylene, aromatic and heteroaromatic amines, their hydrochlorides and quaternary ammonium salts), to accelerate coagulation (clotting) of the blood in mice carried out in vitro. It depends not only on the acid-base properties of the compounds, since hydrochlorides of amines and quaternary ammonium salts, which are not involved in acid-base interactions, also possess it. The maximum effect is shown by substances containing octyl substituting groups of normal structure in their composition. It is possible that the coordination ability of ligands with n-octyl groups in relation to Fe (II)-protoporphyrin IX, which is a part of hemoglobin, also plays an important role in enhancing the coagulation process. Due to the fact that many medications (especially intravenous) are amines, their salts or quaternary ammonium salts, we note that a significant part of them with prolonged use may increase the risk of thrombosis, even if at the moment such effects are not described for them. It is

suggested that such compounds can be used as potential components of drugs for the treatment of diseases (for example, some types of hemophilia) associated with a reduced blood clotting ability.

**Reviewer:** A. V. Ryzhakov

**Received on:** 18 April 2019

**Published on:** 19 December 2019

## References

- Andreev V. P. Sobolev P. S. Zaycev D. O. Remizova L. A. Tafeenko V. A. Coordination of secondary and tertiary amines with Z-tetraphenylporphyrin, ZrOH. 2014. T. 84. No. 10. P. 1702–1711.
- Andreev V. P. Sobolev P. S. Molecular complexes of metallocporphyrins as a model system of investigation of  $\eta, \nu$ -type donor-acceptor interactions. Petrozavodsk: Izd-vo PetrGU, 2015. 355 p.
- Andreev V. P. Molecular complexes of heteroaromatic N-oxides and acetylenic amines with  $\nu$ -acceptors as a model of investigation of nucleofility and basicity of compounds with spatially accessible reaction centers. Petrozavodsk, 2007. 427 p.
- Aynetdinova D. H. Udovichenko A. E. Sulimov V. A. Resistance to antithrombotic preparations in patients with ischemic heart disease, RFK. 2007. No. 3. P. 52–59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezistentnost-k-antitrombotsitarnym-preparatam-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa> (data obrascheniya: 27.03.2019).
- Belyaeva K. V., Andriyankova L. V., Nikitina L. P. et al. Three-component reaction of imidazoles, cyanophenylacetylene, and chalcogens: stereoselective synthesis of 3-alkenyl-2-imidazolethiones and -selones, *Tetrahedron*. 2014. Vol. 70. No. 5. P. 1091–1098.
- Buller H. R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism, *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. R. 1554–1560.
- Clinical laboratory diagnostics: national guidance: V 2 t. T. 1, Pod red. V. V. Dolgova, V. V. Men'shikova. M.: GEOTAR-Media, 2013. 928 p.
- Colman R. W., Marder V. J., Clowes A. W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, 2006. 1827 p.
- Gerke V. S. Arterial thrombembolia in cats, administration of anticoagulants, *VetPharma*. 2014. No. 3 (19). P. 34–41.
- Gubler E. V. Genkin A. A. Application of statistical criteria for the assessment of the difference between two groups of observation in medico-biological investigations. M.: Medicina, 1969. 29 p.
- Guidlines for the treatment of hemophilia. 2-e izd. Blackwell Publishing Ltd., 2012. 74 c. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf> (data obrascheniya: 12.09.2019).
- Gusarova N. K., Malysheva S. F., Belogorlova N. A. et al. A facile atom-economic synthesis of imidazoles with chalcogenophosphoryl substituents via free-radical addition of secondary phosphine chalcogenides to 1-vinylimidazoles, *Synthesis*. 2011. No. 11. P. 1777–1782.
- Mashkovskiy M. D. *Medicine remedies*. 16-e izd. M.: Novaya volna: Izdatel' Umerenkov, 2016. 1216 p.
- Oszczapowicz J., Raczynska E. Amidines. Part XI. Basicity of N1,N1-dimethylformamidines, *Polish J. Chemistry*. 1983. Vol. 57. P. 419–428.
- Sharchenkov I. D. Andrianov V. G. 3,4-bpyrazines 3. Metod for the synthesis of 5,6-disubstituted furazanopyrazines, *Chemistry of heterocyclic compounds*. 1997. Vol. 3. No. 10. P. 1219–1233.
- Sonin D. L. Experimental models of venous thrombosis in small laboratory animals, *Regionarnoe krovoobraschenie i mikrocirkulyaciya*. 2014. T. 13. No. 2. P. 11–20.
- Trofimov B. A., Andriyankova L. V., Belyaeva K. V. et al. C(2)-Functionalization of 1-substituted imidazoles with cyanoacetylenes and aromatic or heteroaromatic aldehydes, *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. No. 6. P. 1288–1293.
- Vasil'ev S. A. Vinogradov V. L. Smirnov A. N. Pogorel'skaya E. P. Markova M. L. Thromboses and thrombophilias: classification, diagnostics, treatment, prophylaxis, *RMZh*. 2013. No. 17. P. 896–899.
- Wells P. S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism, *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5 (S 1). R. 41–50.
- Wessler S., Reimer S. M., Sheps M. C. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum, *J. Appl. Physiol.* 1959. No. 14. P. 943–946.